



09/830986

PCT/AT 99/00265

AT 99/265

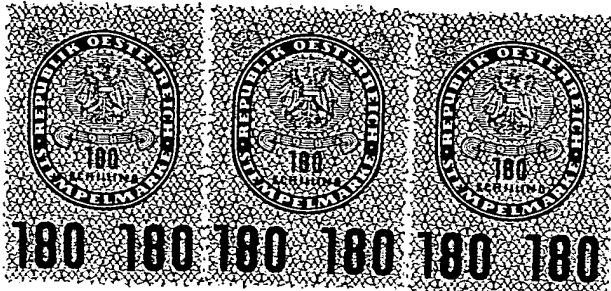
ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1014 WIEN, KOHLMARKT 8 - 10

REC'D 14 DEC 1999

WIPO

PCT

Aktenzeichen **A 1828/98**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

Mag. Dr. Andreas BERNKOP-SCHNÜRCH
in A-1050 Wien, Christophgasse 6/11,am **4. November 1998** eine Patentanmeldung betreffend**"Methode zur Verbesserung der Anhaftung bioadhäsiver Polymere"**,
überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten
Beschreibung übereinstimmt.Es wurde beantragt, Mag. Dr. Andreas BERNKOP-SCHNÜRCH in
Wien, als Erfinder zu nennen.Österreichisches Patentamt
Wien, am 18. November 1999**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident:

i. A.



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

Verwaltungsstellen-Direktion

120,- S 8,72 €

Kanzleigebühr bezahlt.

Balldorn

A1828/98-1



Urtext
⑪ Nr.

AT PATENTSCHRIFT

⑦③ Patentinhaber: ANDREAS BERNKOP-SCHNÜRCH Mag.pharm.Dr.
WIEN (AT)

⑤④ Gegenstand: METHODE ZUR VERBESSERUNG DER
ANHAFTUNG BIOADHÄSIVER POLYMERE

⑥① Zusatz zu Patent Nr.

⑥⑦ Umwandlung aus GM

⑥② Ausscheidung aus:

②② ②① Angemeldet am:

③③ ③② ③① Unionspriorität:

④② Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

④⑤ Ausgegeben am:

⑦② Erfinder: ANDREAS BERNKOP-SCHNÜRCH Mag.pharm.D.
CHRISTOPH G. 6/11 10.50 WIEN (AT)

⑥⑥ Abhängigkeit:

⑤⑥ Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

BESCHREIBUNG:

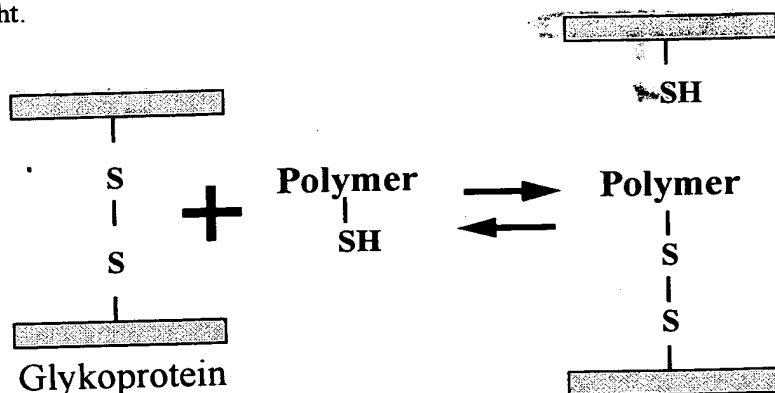
Die in der Folge beschriebene Erfindung bezieht sich auf das Fachgebiet der pharmazeutischen Technologie.

Durch diese Erfindung soll die Anhaftung von bioadhäsiven Polymeren insbesondere an Schleimhäuten des Gastrointestinaltraktes, des Auges, des Nasen-Rachenraumes sowie der Lunge, Vagina und Mundhöhle deutlich verbessert werden.

Bis dato konnte eine Anhaftung bioadhäsiver Polymere nur unter Ausbildung nicht-kovalenter Bindungen wie z.B. Wasserstoffbrückenbindungen und ionische Wechselwirkungen zwischen Schleimhaut und Polymer erzielt werden. Das Einbringen von Thiolteilstrukturen in bioadhäsive Polymere ermöglicht jedoch die zusätzliche Ausbildung von kovalenten Bindungen in Form von Disulfidbrückenbindungen zwischen dem Polymer und Disulfid- respektive Thiolteilstrukturen der Schleimschicht (siehe Fig. 1).

Da es sich bei diesen modifizierten Polymeren um Thiolteilstrukturen aufweisende Polymere handelt, werden diese als Thiomere bezeichnet.

Fig. 1 Schematische Darstellung der Bindung eines Polymers mit Thiol-Gruppen an ein Glykoprotein der Schleimschicht.



Die Synthese von Thiomeren kann durch die Umsetzung von Polymeren mit Carbonsäureteilstrukturen wie z.B. Poly(acrylsäure) Derivaten mit Cystein unter der Ausbildung von Amidbindungen zwischen dieser Aminosäure und dem Polymer erfolgen. Die Reaktion wird durch Kopplungsreagentien wie zum Beispiel 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) Carbodiimid Hydrochlorid vermittelt. Die dabei entstehenden Teilstrukturen sind in Figur 2 dargestellt.

Praktische Durchführung:

10 g Polycarbophil, entsprechend einer Monographie des Arzneibuches der Vereinigten Staaten (USP), werden portionsweise in 100 ml einer 4%igen (m/m) methanolischen NaOH Lösung unter ständigem Rühren suspendiert. Das dabei entstehende Natriumsalz des

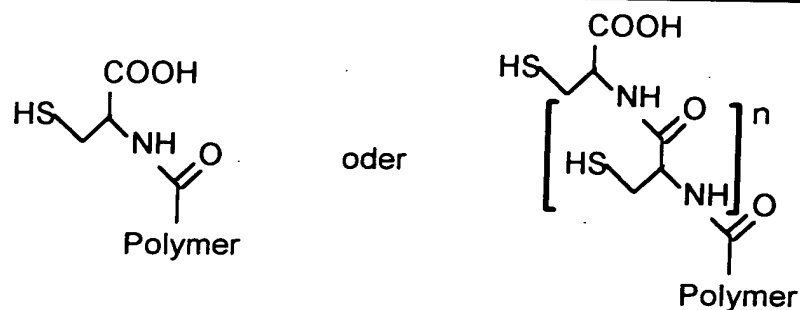
Polymers wird abfiltriert und mit Methanol solange gewaschen bis das Filtrat einen neutralen pH-Wert aufweist. Im Anschluß daran wird das Polymer bei Raumtemperatur im Exsiccator getrocknet. Ein Gramm von neutralisiertem Polycarbophil wird in 250 ml demineralisiertem Wasser hydratisiert und die Carbonsäuregruppen des Polymers durch 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) Carbodiimid Hydrochlorid, das in einer Endkonzentration von 50 mM zugesetzt wird, bei Raumtemperatur unter Rühren 45 Minuten lang voraktiviert. Um eine Oxidation des in der Folge zugesetzten L-Cysteins zu verhindern, wird der pH-Wert der Lösung mit 5 N HCl auf pH 4 eingestellt und mit N₂ 15 Minuten lang begast. Nach der Zugabe von 0,5 g L-Cystein wird der pH-Wert der Lösung gegebenenfalls auf pH 4-5 mit HCl bzw. NaOH nachjustiert und der Reaktionsansatz 3 Stunden bei Raumtemperatur unter N₂ Begasung gerührt. Das entstandene Polycarbophil-Cystein Konjugat wird gegen eine wäßrige 1 mM HCl und 2 µM EDTA Lösung, zweimal gegen das gleiche Dialysemedium jedoch zusätzlich 1% NaCl enthaltend und abschließend erschöpfend gegen 0,5 mM HCl bei 10°C unter Lichtausschluß dialysiert. Das isolierte Konjugat wird mit 2 N NaOH neutralisiert und bei -30°C gefriergetrocknet. Die Aufbewahrung erfolgt bei 4°C.

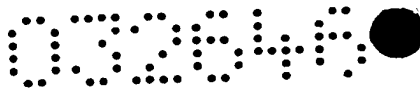
Das hier beschriebene Polymer-Cystein Konjugat zeigt im Adhäsionstest an excidiierter Schweinedünndarmmukosa in künstlichem Darmsaft, bestehend aus 50 mM Tris-HCl Puffer pH 6,8 der 0,9% NaCl enthält, ein deutlich höheres Anhaftungsvermögen als auf dieselbe Weise vorbehandeltes Polycarbophil, an das jedoch kein Cystein kovalent gebunden wurde.

Eigenschaften von Polymeren mit Thiolteilstrukturen:

- (I) Im Vergleich zu korrespondierenden Polymeren, die keine Thiolgruppen aufweisen, zeichnen sich die hier beschriebene Polymere durch eine deutlich bessere Anhaftung an der Schleimhaut aus.
- (II) Durch die Ausbildung von Disulfidbrücken innerhalb des in wäßrigen Lösungen quellenden Polymers nimmt die Viskosität und Kohäsion deutlich zu.
- (III) Polymere mit Thiolgruppen weisen reduzierende Eigenschaften auf.

Fig. 2 Schematische Darstellung





PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von Polymeren, die in ihrer Gesamtstruktur Thiolteilstrukturen aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß Polymere, die Carbonsäureteilstrukturen aufweisen mit Thiolen die primäre Aminogruppen aufweisen, unter dem Einsatz von Kopplungsagentien wie beispielsweise Carbodiimiden umgesetzt werden.
2. Verfahren zur Herstellung von Polymeren, die in ihrer Gesamtstruktur Thiolteilstrukturen aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß Polymere die primäre Aminogruppen aufweisen mit Thiolen die Carbonsäureteilstrukturen aufweisen, unter dem Einsatz von Kopplungsagentien wie beispielsweise Carbodiimiden umgesetzt werden.
3. Der Begriff Thiomer(e) sowie im Englischen Thiomer(s) für Polymere, die Thiolteilstrukturen aufweisen.
4. Der Begriff Tiomer(e) sowie im Englischen Tiomer(s) für Polymere, die Thiolteilstrukturen aufweisen.
5. Polymere, deren Anhaftung an Schleimhäuten durch das Einbringen von Thiolgruppen in ihre chemische Struktur verbessert wird.
6. Darreichungsformen für Arzneistoffe und Kosmetika, deren Anhaftung an Schleimhäuten durch das Einbringen von Thiolgruppen verbessert wird.
7. Arzneimittel und Kosmetika, die Polymere mit Thiolteilstrukturen enthalten.
8. Implantate, die Polymere mit Thiolteilstrukturen enthalten.
9. Kontaktlinsen, die Polymere mit Thiolteilstrukturen enthalten.
10. Polymere mit Thiolteilstrukturen als Trägermatrix für Arzneimittel.
11. Polymere mit Thiolteilstrukturen als Trägermatrix für Impfstoffe.
12. Die Verwendung von Polymeren mit Thiolteilstrukturen als Überzugsmaterial für Darreichungsformen wie z.B. Tabletten, Pellets, Mikropartikel und Nanopartikel.
13. Polymere, deren Anhaftung an Schleimhäuten durch die Ausbildung von kovalenten Bindungen jeglicher Art verbessert wird.
14. Polymere mit Thiolteilstrukturen, die zur Hemmung von Proteasen verwendet werden.
15. Die Verwendung von Polymeren mit Thiolteilstrukturen als Trägermatrix für kontrollierte Wirkstofffreisetzungssysteme.

032645

ZUSAMMENFASSUNG:

Die hier beschriebene Erfindung bezieht sich auf bioadhäsive Polymere, deren Anhaftung durch das Einbringen von Thiolgruppen in ihre jeweilige chemische Struktur deutlich verbessert werden kann. Diese verbesserte Anhaftung basiert auf der Ausbildung von Disulfidbrückenbindungen zwischen dem modifizierten Polymer - kurz Thiomer - und Disulfid- respektive Thiolteilstrukturen der Schleimschicht.

THIS PAGE BLANK (USPTO)
